Aus der Abteilung Allgemeine Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Dichgans
der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

VISUELL EVOZIERTE MUSTERUMKEHR-POTENTIALE DURCH SCHACHBRETT- UND FOVEALE STIMULATION UND IHRE VERÄNDERUNGEN BEI MULTIPLER SKLEROSE: EINE KLINISCHE UNTERSUCHUNG MIT VERLAUFSBEOBACHTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HARALD SCHEIBLER
aus Jablonec n. N.

1980

Aus der Abteilung Allgemeine Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Dichgans
der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

VISUELL EVOZIERTE MUSTERUMKEHR-POTENTIALE DURCH SCHACHBRETT- UND FOVEALE STIMULATION UND IHRE VERÄNDERUNGEN BEI MULTIPLER SKLEROSE: EINE KLINISCHE UNTERSUCHUNG MIT VERLAUFSBEOBACHTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HARALD SCHEIBLER
aus Jablonec n. N.

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann

Berichterstatter: Professor Dr. J. Dichgans

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Herrn Professor Dr. J. Dichgans danke ich für die Überlassung dieser Arbeit sowie für die konstruktiven Ratschläge.

Bei Herrn Dipl.-Ing. W. Bruzek bedanke ich mich für seine wertvolle technische Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Ch. Diener, dessen freundliche Unterstützung mir jederzeit eine große Hilfe war.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0080

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG 1
mit kurzem historischen Überblick

2. METHODIK 5

2.1. Versuchsbedingungen und Geräte 5
2.2. Auswertung der VEP's 7
2.3. Versuchspersonen 7

3. ERGEBNISSE 11

3.1. Vorversuche an Normalpersonen und ihre Auswertung 11
3.2. VEP's bei MS-Patienten 12
3.3. Verlaufsbeobachtungen an MS-Patienten 14

4. DISKUSSION 16

4.1. Einfluß der Reizparameter auf VEP's 16
4.2. VEP's bei Normalpersonen 19
4.3. VEP's bei MS-Patienten 20
4.4. VEP's bei anderen Erkrankungen 22
4.5. VEP-Verlaufsbeobachtungen bei MS-Patienten 23
4.6. Schlußbetrachtung 25

5. TABELLEN UND ABBILDUNGEN 26

5.1. Tabellen 26
5.2. Abbildungen 34

6. ZUSAMMENFASSUNG 39

7. LITERATURVERZEICHNIS 40

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Evozierte Potentiale (evoked potentials) werden durch adäquate Reizung eines Sinnesorgans über der zugehörigen kortikalen Region als kleine, zeitlich korrelierte Spannungsänderungen im Mikrovoltbereich abgeleitet. Zur Erfassung von Störungen der Reizleitung und -verarbeitung im ZNS sind für die Klinik neben den visuell evozierten Potentialen (VEP's), die nach Reizung der Retina bevorzugt über der Okzipitalregion abzuleiten sind (HALLIDAY et al. (1977 b)), die akustisch und die somatosensorisch evozierten Potentiale (AEP's und SEP's) von Bedeutung (STARR (1978)). Die Messung dieser Potentiale erlaubt auch eine objektive Prüfung sensorischer Funktionen, z.B. bei Simulanten (REGAN (1972 b), SOKOL (1976), JOHN et al. (1977), SMALL et al. (1978)).

Die hier vorgelegte Arbeit standardisiert eine grundsätzlich bekannte Methode für eine neue Reizapparatur an Normalen. Sie berichtet über eine Weiterentwicklung der Technik der Ableitung foveal evozierter Potentiale, und bringt eine Verlaufsuntersuchung der VEP's bei MS-Kranken, die im Gegensatz zur Literatur deutliche Veränderungen in Richtung auf oder bis zu einer Normalisierung des Befundes nach Retrobulbärneuritis zeigt.

Kurzer historischer Überblick:

Richard CATON (1875) beschrieb erstmals, daß bei Affen und Kaninchen nach Lichtreizung der Augen über dem Kortex ein negatives Potential entstand. BERGER (1929), der Entdecker des Elektroenzephalogramms, beobachtete die Beeinflußbarkeit des okzipitalen Alpha-Rhythmus durch repetitive Lichtreize beim Menschen. CRUIKSHANK konnte 1937 erstmals ein VEP über oberflächliche, okzipitale Elektroden ableiten. Erst nachdem

DAWSON 1950 die Technik des durch den Reiz gestalteten Aufsummierens der Reizantwort - erstmals von GALTON 1883 beschrieben - zur Identifizierung der evozierten Potentiale einführte, war es möglich, diese Niederspannungspotentiale von der Grundaktivität des EEG's zu trennen. Die Einführung elektronischer Mittelwertbildner (Averager) hat dann eine Verbreitung der evozierten Potentiale zugelassen (KELSEY (1973)).

Zur Evozierung visueller Potentiale benutzten COBB et al. (1960) als visuellen Reiz 55 bis 220 aufeinanderfolgende Lichtblitze mit einer Leuchtdichte von $3{,}4 \cdot 10^6$ cd/m^2, einer Dauer von 90 µsec und einer Frequenz von maximal 0,5 Hz. Die dadurch entstandenen kortikalen elektrischen Antworten wurden mit einem Averager aufsummiert (siehe auch BRAZIER (1960), LAZARUS (1974 a,b)). Neben diesen transienten, durch stroboskopische Blitzreize evozierten Potentialen, bei denen das VEP durch summierende Mittelwertbildung der durch die einzelnen Blitzreize entstehenden kortikalen Antworten zustandekommt, findet auch das sog. Steady-State-VEP Anwendung (MC KAY et al. (1973), HALLIDAY (1978), DIENER (1980)). Hierbei wird durch einen kontinuierlichen Lichtreiz mit sinusförmig moduliertem Licht konstanter mittlerer Leuchtdichte und Modulationsamplitude ein VEP hervorgerufen, welches mittels Fourier-Analyse nach Latenz und Amplitude ausgewertet werden kann (REGAN (1972 a, 1977), DIAMOND (1977)). Die optimale Reizfrequenz liegt dabei um 10 Hz (MILNER et al. (1974)). Der große technische Aufwand zur Auswertung von Steady-State-VEP's, die zudem im Vergleich zu transienten VEP's keine zusätzlichen Informationen erbrachten (REGAN (1977)), ließ in den letzten Jahren die transienten evozierten Potentiale immer weiter in den Vordergrund treten, insbesonders seit anstelle der stroboskopischen Blitzreize, bzw. der stroboskopisch illuminierten Reizmuster (HARTER (1970)) Musterumkehrreize (pattern-reversal) verwendet wurden (COBB et al. (1967), HALLIDAY et al. (1972, 1973a), ASSELMAN et al. (1975), MASTAGLIA et al. (1976 a,b, 1977), HENNERICI et al. (1977)).

Die visuelle Reizung erfolgt hierbei nicht durch plötzliche globale Leuchtdichteänderungen, sondern durch rhythmische, musterinterne, lokale Helligkeitsänderungen, z.B. den Austausch schwarzer und weißer Quadrate eines Schachbrettmusters bei gleichbleibender Gesamtleuchtdichte. Diese Schachbrett-Musterumkehr-VEP's (Schwarz-Weiß) erwiesen sich ebenso wie Rot-Weiß-VEP's (MC INNES (1977)) als geeignete Methoden zur Früherkennung von Läsionen des Nervus opticus, insbesondere bei Retrobulbärneuritis und Multipler Sklerose (HALLIDAY et al. (1972, 1973 a), MC DONALD (1974), ASSELMAN et al. (1975), DUWAER et al. (1978), HOEPPNER et al. (1978)).

Multiple Sklerose (MS), die häufigste entzündliche Nervenkrankheit, beginnt oft mit klinisch manifesten demyelinisierenden Veränderungen im Bereich des Nervus opticus, weit häufiger noch verlaufen diese Entmarkungsvorgänge unbemerkt und sind nur durch Messung der VEP-Latenzen zu verifizieren (LUMSDEN (1970), MC ALPINE et al. (1972), MC DONALD (1974, 1977), HOEPPNER et al. (1978)). Da die frühzeitige Sicherung der Diagnose "MS", ebenso wie ihr Ausschluß, in vielen Fällen bisher nicht möglich war, waren zum Ausschluß cerebraler oder spinaler Raumforderungen oft eingreifende diagnostische Verfahren (wie z.B. die Myelographie) bei rein spinalen Symptomen notwendig. Durch die Ableitung pathologischer VEP's und damit dem Nachweis supraspinaler Erkrankungsherde kann dies heute oft vermieden werden. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, Läsionen der Sehbahn mit anderen Methoden zu diagnostizieren; aber der 2-Lampen-Test von HERON et al. (1974), die Doppellichtblitze von GALVIN et al. (1976) oder das Wheatstone-Stereoskop nach dem Prinzip des Pulfrich-Pendels (RUSHTON (1975)) waren dem VEP unterlegen. Neuere Untersuchungen von WIST et al. (1978) ergaben jedoch bei der Frühdiagnose der MS eine annähernde Gleichwertigkeit zwischen einer modifizierten Pulfrich-Methode und dem VEP.

RICHEY et al. beschrieben 1971 erstmals pathologisch verlängerte Latenzen transienter blitzevozierter VEP's bei

MS-Kranken (siehe auch NAMEROW et al. (1972)).
HALLIDAY et al. konnten 1972 mit Musterumkehr-VEP's bei über 90% ihrer MS-Patienten pathologisch veränderte VEP's nachweisen. Damit begann eine schnelle Verbreitung der Schachbrett-Musterumkehr-VEP's (DUWAER et al. (1978)).
1977 verbesserten HENNERICI et al. mit der Einführung kleiner, fovealer Musterumkehrreize die diagnostische Treffsicherheit bei der MS.

Die Diagnostik einer Multiplen Sklerose oder einer Retrobulbärneuritis ist nicht die einzige Anwendungsmöglichkeit des VEP's. Daneben gibt es heute weitere Indikationen im klinischen Bereich (HUBER (1978), DIENER (1980)):
Prüfung der Sehfunktion bei Kindern, Visusbestimmung bei Simulanten, Objektivierung kortikaler und funktioneller Blindheit, Kompressionen des Sehnerven durch Tumoren, ischämische Neuritiden und Opticusatrophien anderer Genese, Netzhaut- und Opticusprüfung bei getrübten optischen Medien, der Nachweis von Hemianopsien und Verlaufskontrollen bei Zentralskotom (BEHRMAN (1969), HALLIDAY et al. (1976), BODIS-WOLLNER (1977), BLUMHARDT et al. (1978)).

Trotz der vielen Anwendungsmöglichkeiten des VEP's ist die Früherkennung einer Opticusschädigung bei Multipler Sklerose bzw. Retrobulbärneuritis die wichtigste Indikation. Wie mehrere Autoren berichten, ist die über Jahre fortdauernde Latenzverzögerung des VEP's, z.T. auch nach völliger klinischer Remission, ein konstantes Kennzeichen der MS bzw. der RBN (BEHRMAN et al. (1972), HALLIDAY (1972 a,b), HALLIDAY et al. (1972, 1973 a,b, 1974 a,b, 1976), ARDEN (1973), MILNER et al. (1974), WILDBERGER (1976)).
Im Gegensatz hierzu beschrieben ASSELMAN et al. (1975) und MATTHEWS et al. (1979) Patienten mit RBN bzw. MS, bei denen sich anfänglich verlängerte VEP-Latenzen mit der klinischen Remission normalisierten oder zumindest besserten.

2. METHODIK

2.1. Versuchsbedingungen und Geräte

Die Versuche fanden in einem abgedunkelten Raum statt, um Variationen der Hintergrundsleuchtdichte zu vermeiden. Zur Evozierung visueller Potentiale wurden zwei verschiedene Reize auf einem Fernsehmonitor T 61 BC 9 (Firma Bosch, Bildschirmdiagonale 61 cm) dargeboten. Beim Schachbrettmuster betrug die Seitenlänge der Quadrate 3,2 cm; bei der fovealen Reizung erschien ein Quadrat dieser Größe auf der Bildschirmmitte. Bei 180 cm Abstand zwischen Bildschirm und Auge des Probanden erschien das Quadrat des fovealen Reizes unter einem Winkel von 1° und das gesamte Schachbrett-(SB-)Muster unter 15° x 12°. Der Fixpunkt bei der SB-Stimulation war eine Markierung von 0,3° Durchmesser in der Mitte des oberen Bildschirmrandes innerhalb des SB-Musters, so daß beim Fixieren dieses Punktes die obere Retinahälfte zusammen mit der Fovea centralis gereizt wurden; bei der fovealen Stimulation war es ein entsprechender Markierungspunkt in der Mitte des Bildschirms bzw. in der Mitte des fovealen Reizquadrates. Die Gesamtleuchtdichte bei der SB-Stimulation blieb konstant. Angaben über Leuchtdichte und Kontrast der einzelnen Reizmuster sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bei fovealer Stimulation konnten drei verschiedene Reizbedingungen angewandt werden: Es erschien auf grauem Hintergrund ein und nur ein weißes (ON) oder ein schwarzes (OFF) Quadrat, oder es erfolgte ein Wechsel von Weiß auf Schwarz (ON-OFF). Der Bildwechsel auf dem Monitor erfolgte bei jedem Reizmuster mit einer Frequenz von 0,78 Hz, d.h. nach jeweils 1,28 sec erschien ein neues Bild. Beim SB- und ON-OFF-Muster wurde das evozierte Potential jeweils mit dem Erscheinen des Bildes A und B (siehe Abb. 1) über 500 msec abgeleitet, beim

ON- und OFF-Muster nur jeweils mit dem Erscheinen des Bildes B. Die Reizfrequenz betrug also bei SB und ON-OFF 0,78 Hz, bei ON und OFF 0,39 Hz.

Das Videosignal für das SB-Muster auf dem Monitor wurde von einem Bildmustergenerator (Pal-Farbgenerator FG 5 von Grundig) geliefert, der auch der Steuereinheit das SB-Muster und die notwendigen Synchronisationsimpulse übermittelte. Die in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen im Selbstbau hergestellte Steuereinheit (BRUZEK et al.) lieferte an den Monitor die Kippfrequenz für das SB-Muster und die Videosignale für die jeweiligen fovealen Quadrate. Außerdem entstand hier der Triggerimpuls für den Averager.

Bei unseren monopolaren Ableitungen wurden nach vorheriger Entfettung der betreffenden Hautareale mit Alkohol die differente Elektrode 4-5 cm oberhalb der Protuberantia occipitalis externa auf der Mittellinie des Kopfes, die indifferente Elektrode am linken Ohrläppchen und eine Erd-Elektrode am rechten Ohrläppchen (Grass-Goldelektroden; Durchmesser 10 mm) mit EC 2 - Elektrodenpaste befestigt (Grass instrument company, Quincy, USA). Das rechte bzw. linke Auge des Probanden wurde mit einer Augenklappe abgedeckt.

Direkt am Patientenstuhl befand sich ein EEG-Vorverstärker (VV 1 S von Tönnies), um Störungen der EEG-Signale möglichst klein zu halten. Nach der Signalverstärkung (EEG-Verstärker V 1 von Tönnies) konnte das Original-EEG auf einem Oszilloskop (Metrix OX 112 A) verfolgt werden. Ein Triggerimpuls aus der Steuereinheit startete beim Umkippen des Reizmusters den Digital-Averager (Disa 14 G 01) mit einer Auflösung von 512 Punkten, der dann 500 msec lang die EEG-Signale speicherte und über 64 bzw. 128 Durchgänge summierte und mittelte. Auf einem zweiten Kanal des Oszilloskops war die Entwicklung des gemittelten VEP's zu verfolgen. Das im Averager gespeicherte und auf dem Oszilloskop sichtbare VEP wurde schließlich mit einem XY-Recorder (BW 133 von Rika-

denki) auf Millimeterpapier übertragen, so daß es anschließend ausgewertet werden konnte (siehe Abb. 2).

2.2. Auswertung der VEP's

P_1 ist die erste ausgeprägte positive Zacke im VEP, die von den beiden negativen Zacken N_1 und N_2 eingeschlossen wird. Die Amplitude A wird als Ordinatendifferenz der Punkte N_1 und P_1 in Mikrovolt angegeben, die Latenzzeit L in Millisekunden entspricht der Abszisse von P_1, wenn man davon ausgeht, daß der visuelle Reiz zum Zeitpunkt Null eingesetzt hat (siehe Abb. 3).

2.3. Versuchspersonen

Gesunde Versuchspersonen und Patienten wurden ophtalmologisch untersucht (Visus, Gesichtsfeld) und trugen bei eventuellen Refraktionsanomalien ihre Augengläser. Die Aufteilung der Versuchspersonen erfolgte in 2 Gruppen, in gesunde Normalpersonen und Patienten. Mit Hilfe der gesunden Versuchspersonen sollten Normwerte und obere Grenzen für die verschiedenen Stimulationsbedingungen bestimmt werden.

Im ersten Teil wurden 24 ophtalmologisch gesunde Normalpersonen (12 weibl., 12 männl.) im Alter zwischen 19 und 58 Jahren (Durchschnittsalter 29 Jahre) den Reizmustern SB (Schachbrett), ON, OFF oder ON-OFF ausgesetzt (siehe Abb. 1). Die visuell evozierten Potentiale wurden, für rechtes und linkes Auge getrennt, bei 11 Versuchspersonen mit 4 Reizmustern (SB, ON, OFF, ON-OFF) ermittelt, bei 9 Versuchspersonen mit 3 Reizmustern (4 x SB, ON, OFF; 1 x SB, ON, ON-OFF; 3 x SB, OFF, ON-OFF; 1 x ON, OFF, ON-OFF), bei 3 Versuchspersonen mit 2 Reizmustern (3 x SB, ON) und bei einem Probanden mit einem Reizmuster (1 x SB), so daß

sich insgesamt an 23 Versuchspersonen SB-Ableitungen, an 20 ON-Ableitungen, an 19 OFF-Ableitungen und an 16 ON-OFF-Ableitungen ergaben.

Im zweiten Teil wurden VEP's an 100 Patienten abgeleitet, bei welchen entweder die Diagnose oder der Verdacht auf Multiple Sklerose (MS) bzw. Retrobulbärneuritis (RBN) bestand. Die Patienten wurden nach dem Vorschlag von Mc Alpine mit einer Modifizierung nach Rose et al. (MC ALPINE et al. (1972)) und unter Berücksichtigung des Liquorbefundes in die 3 MS-Klassen (sicher, wahrscheinlich, möglich) eingeteilt. Ein Liquorbefund mit einer Immunglobulin-Gamma-Konzentration (Ig G) von mehr als 5 mg% wurde wie ein MS-Symptom (z.B. Parästhesie oder Tremor) gewertet.

Einteilung der MS-Formen nach MC ALPINE et al. (1972) p. 202:

MS I (sichere MS):

a) Die Vorgeschichte ergibt akute RBN oder eine Episode mit Gefühlsstörungen, Paresen oder anderen typischen Symptomen der MS. Zusätzlich müssen weitere multilokuläre Läsionen des ZNS zu finden sein. Wichtig ist hierbei auch das Auftreten von Zeitabschnitten, in denen es dem Patienten wieder besser geht, gefolgt von Zeitabschnitten mit Rückfällen.

b) Eine allmählich fortschreitende spastische Paraparese der Beine und Arme und Zeichen von Hirnstamm-, Großhirn- oder Opticusläsionen werden festgestellt.

MS II (wahrscheinliche MS):

a) Beim erstmaligen Auftreten der Krankheit zeigen die klinischen Symptome eine multilokuläre Schädigung des ZNS. Es folgt eine gute Besserung, und eindeutige Rückfälle sind während eines langen Zeitraums nicht zu beobachten. Man erkennt eine gewisse Tendenz zur Veränderung der ursprünglichen Krankheitszeichen und

später das gelegentliche Auftreten neuer Symptome, wie z.B. Nystagmus oder Tremor.

b) Es wird eine akute RBN festgestellt mit einem oder mehreren Schüben im Zusammenhang mit schwach ausgeprägten Pyramidenbahnzeichen oder anderen MS-Symptomen. Klinisch zeigen sich später keine Rückfälle.

MS III (mögliche MS):

a) Die Krankengeschichte ähnelt dem Bild der "wahrscheinlichen MS". Man findet jedoch entweder keine charakteristischen oder kaum ausgeprägte Symptome, oder es ist nur eine ungenügende Auskunft über die Zeit nach dem ersten Auftreten der Krankheit zu erhalten.

b) Es handelt sich um einen Krankheitsverlauf mit progressiver Paraparese der Beine ohne Remissionen und Rückfälle, der nur das Rückenmark betrifft. Durch entsprechende Untersuchungsmethoden (z.B. Myelographie) sind andere Ursachen der progressiven Paraparese, wie z.B. spinale Tumoren, ausgeschlossen worden.

Patienten mit Retrobulbärneuritis (RBN), die sich nach dem Schema von Mc Alpine nicht eindeutig einer bestimmten Gruppe zuordnen ließen, wurden nach dem Vorschlag von Rose et al. am Royal Eye Hospital in London folgendermaßen in die 3 MS-Gruppen eingeteilt (MC ALPINE et al. (1972) p.151):

MS I (sichere MS):

RBN mit Remissionen und Rückfällen und Anzeichen von wenigstens 2 verschiedenen Läsionen des ZNS.

MS II (wahrscheinliche MS):

a) Entweder RBN mit Remissionen und Rückfällen und nur einer Läsion des ZNS, oder

b) RBN ohne Remissionen und Rückfälle, aber mit wenigstens 2 verschiedenen ZNS-Läsionen.

MS III (mögliche MS):

a) RBN mit Remissionen und Rückfällen, aber ohne weitere erkennbare ZNS-Läsionen, oder
b) RBN mit einer Läsion des ZNS, aber ohne Remissionen und Rückfälle.

Von den 100 untersuchten Patienten (54 weibl., 46 männl., Alter 15-79 Jahre, Durchschnittsalter 39 Jahre) entfielen 63 in die 3 MS-Gruppen (38 weibl., 25 männl., Alter 17-79 Jahre, Durchschnittsalter 37 Jahre). Darunter hatten 21 Patienten eine "sichere MS", 20 eine "wahrscheinliche MS" und 22 eine "mögliche MS" (siehe auch Tab. 3). Von den 37 nicht an MS erkrankten Patienten litten 6 an einem Tumor in der Nähe des Sehnerven.

Bei jedem Patienten wurden das SB-VEP (64 Durchgänge über 500 msec) und als foveale Methode das ON-OFF-VEP (128 Durchgänge über 500 msec) vom rechten und linken Auge abgeleitet. Bei 35 MS-Patienten (12 MS I, 12 MS II, 11 MS III) und 14 Normalpersonen wurden die Ableitungen nach durchschnittlich 31 Tagen wiederholt und mit den ersten VEP's verglichen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Vorversuche an Normalpersonen und ihre Auswertung

Bei den Vorversuchen wurden die VEP's mit SB-, ON-, OFF- und ON-OFF-Reizmuster an 24 Normalpersonen abgeleitet und nach Latenzzeit und Amplitude ausgewertet. Aus Abbildung 4 (oberer Teil) ist die Verteilung aller Latenzen der rechten und linken Augen für die einzelnen Reizmuster ersichtlich.

Sowohl für Latenzzeit als auch für Amplitude ergab der t-Test für verbundene Stichproben bei den 4 Reizmustern keinen signifikanten Unterschied (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 5\%$) zwischen rechtem und linkem Auge, so daß die beiden Werte jeweils zu einem Mittelwert zusammengefaßt wurden (siehe Tab. 2). Im einzelnen erhielten wir für die Latenzen folgende t-Werte, wobei in Klammern der jeweilige Grenzwert für t (für $p = 5\%$) und die Anzahl der Freiheitsgrade aufgeführt sind: 1,330 (2,014; 45) für SB, 0,165 (2,021; 40) für ON, 0,936 (2,030; 35) für OFF und 1,047 (2,042; 30) für ON-OFF. Bei den Amplituden ergaben sich folgende t-Werte: 0,065 für SB, 0,842 für ON, 1,282 für OFF und 0,731 für ON-OFF. Mittelwerte und Standardabweichungen für SB- und foveale VEP's der Normalpersonen können der Tabelle 2 entnommen werden.

Für die folgenden Versuche mit Patienten sollte das Schachbrettmuster und ein foveales Reizmuster (ON, OFF oder ON-OFF) zur Anwendung kommen. Nachdem die Varianzanalyse für die gemittelten Latenzzeiten zwischen der ON-, OFF- und ON-OFF-Reizung keinen signifikanten Unterschied ($p < 5\%$) erbracht hatte - F betrug 2,36 bei einer Grenze von 3,15 mit 2 bzw. 60 Freiheitsgraden - fiel die Entscheidung zugunsten des ON-OFF-Reizmusters, da die Latenzen von P_1 dieser Stimulation die geringste Streuung aufwiesen (siehe Tab. 2 und

Abb. 4) und die Ableitung im Vergleich zu den anderen fovealen VEP's nur die Hälfte der Zeit beansprucht (siehe Abb. 1). Wegen der relativ kleinen Amplituden, die sich besonders bei den fovealen Reizmustern ergaben, und der damit erschwerten VEP-Auswertung wurden bei den folgenden ON-OFF-VEP's an Patienten 128 statt 64 Durchgänge summiert und gemittelt.

Als Grenzwert der noch als normal anzusehenden Latenzzeiten wurden beim SB-Reiz "Mittelwert + 2 Standardabweichungen" und beim ON-OFF-Reiz, da hier alle normalen Versuchspersonen maximal 140 msec Latenzzeit aufwiesen, "Mittelwert + 1,5 Standardabweichungen" festgelegt. Es folgt eine Zusammenfassung unserer Kriterien für die Abnormität der VEP's.

SB-VEP's gelten als pathologisch, wenn:

a) die Latenzzeit größer als 120 msec ist, oder
b) zwischen rechtem und linkem Auge ein Latenzunterschied von mindestens 10 msec besteht, oder
c) die Amplitude des einen Auges nur die Hälfte (oder weniger) der Amplitude des anderen Auges beträgt.

ON-OFF-VEP's gelten als pathologisch, wenn:

a) die Latenzzeit größer als 140 msec ist, oder
b) zwischen rechtem und linkem Auge ein Latenzunterschied von mindestens 20 msec besteht, oder
c) das VEP nur von einem Auge abgeleitet werden kann, während sich beim anderen Auge kein verwertbares VEP ergibt.

3.2. VEP's bei MS-Patienten

Der erste Teil der Hauptversuche befaßte sich mit der Untersuchung von 100 Patienten, von denen 63 an Multipler Sklerose erkrankt waren und 37 keine MS hatten. Die VEP-Latenzzeiten und -Amplituden der einzelnen Probandengruppen können anhand der Tabelle 3 und Abbildung 4 miteinander ver-

glichen werden.

Tabelle 3 zeigt die um durchschnittlich 23% erhöhten mittleren SB- und ON-OFF-Latenzen der MS-Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen, während die Amplituden zwischen den einzelnen Probandengruppen kaum Abweichungen aufweisen. Auffällig sind die stark vergrößerten mittleren Latenzunterschiede zwischen rechtem und linkem Auge der MS-Patienten sowohl beim SB-Muster (um 350% erhöht) als auch beim ON-OFF-Muster (um 450% erhöht). Zwischen den einzelnen MS-Gruppen gibt es weder für die Latenzen noch für die interokulären Latenzdifferenzen einen signifikanten Unterschied, obwohl die Latenzhistogramme in Abbildung 4 den Eindruck entstehen lassen, daß sowohl beim SB- als auch beim ON-OFF-Muster die Häufigkeit höherer Latenzzeiten bei MS I-Patienten größer als bei MS II - Patienten und bei diesen wiederum größer als bei MS III - Patienten ist. Unter Berücksichtigung der obigen Kriterien für die Abnormität der VEP's erhalten wir die in Tabelle 4 und 5 aufgeführten Angaben über die Beurteilung der VEP's.

Die Normalpersonen weisen keine pathologischen VEP's auf. 65% der von uns untersuchten MS-Patienten haben pathologische SB-VEP's und etwa ebenso viele (67%) pathologische ON-OFF-VEP's. Wenn man beide Methoden kombiniert, steigt der Anteil pathologischer VEP-Befunde auf 83% der MS-Patienten. Am sichersten werden dabei die MS I - und MS II - Patienten erfaßt (mit 91 bzw. 90%), während nur 68% der MS III - Patienten pathologische VEP's haben.

Vergleicht man die Häufigkeiten pathologischer VEP-Befunde bei Patienten, die eine Retrobulbärneuritis (RBN) durchgemacht haben, die entweder anamnestisch oder klinisch erfaßt wurde, und Patienten ohne faßbare RBN, so ergibt auch dabei die kombinierte Erfassung der Latenzen durch SB- und ON-OFF-Stimulation die höchste Quote pathologischer Befunde. Alle Patienten mit akuter oder abgelaufener RBN haben pathologische VEP's, - seltene Ausnahmen von dieser "Regel" haben wir im weiteren Verlauf dieser Studie in Übereinstimmung mit

ASSELMAN et al. (1975) und MATTHEWS et al. (1979) noch gefunden - während sich nur bei 68% der MS-Patienten ohne RBN pathologische VEP's ergeben (siehe Tab. 5).

Wie Tabelle 6 zeigt, liegen die mittleren Latenzzeiten MS-Kranker für die Augen ohne RBN bei SB-Stimulation gerade noch im Normbereich, während sie bei ON-OFF-Stimulation um 14% über der Normgrenze, aber 3% unter der mittleren MS-Latenz liegen. Die Augen mit durchgemachter RBN weisen stark erhöhte mittlere Latenzen auf, die mit 156,70 msec für die SB-Stimulation 31% über der Normgrenze und 15% über der mittleren MS-Latenz liegen und die mit 170,53 msec für die ON-OFF-Stimulation 22% über der Normgrenze und 8% über der mittleren MS-Latenz liegen.

3.3. Verlaufsbeobachtungen an MS-Patienten

Im zweiten Teil der Hauptversuche wurden an 35 MS-Patienten (12 MS I, 12 MS II, 11 MS III) VEP-Verlaufskontrollen durchgeführt. 27 Patienten wurden ein weiteres Mal und 8 Patienten zwei weitere Male kontrolliert. In Tabelle 7 wurde bei den 8 Patienten mit dreimaliger VEP-Ableitung z.B. eine VEP-Verbesserung zwischen erster und zweiter Ableitung und ein Gleichbleiben zwischen zweiter und dritter Ableitung mit 0,5 Punkten unter "Besserung" und 0,5 Punkten unter "keine Veränderung" gewertet. Bei den übrigen 27 Patienten mit zwei VEP-Ableitungen wurde pro Patient jeweils ein Punkt in der entsprechenden Rubrik gewertet. Für eine VEP-Verbesserung bzw. -Verschlechterung waren folgende Kriterien ausschlaggebend:

Eine Verbesserung (Verschlechterung) wird angenommen, wenn:

a) ein zunächst pathologisches (normales) VEP im Sinne der obigen Einteilung normal (pathologisch) wird, oder
b) die neuen Latenzzeiten eine Verminderung (Erhöhung) um mehr als 10% der ursprünglichen Latenzen erfahren haben.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse über die VEP-Verläufe (SB und ON-OFF kombiniert) zusammengefaßt. Als akut galt eine Retrobulbärneuritis, deren erste Symptome, wie z.B. Schleiersehen, höchstens 14 Tage vor Ableitung des ersten VEP's auftraten. Die mit Medikamenten behandelten MS-Patienten erhielten in der üblichen Dosis ACTH oder Corticoide, wie z.B. Synacthen^{R}, Decortin^{R} oder Ultralan^{R}.

Wurde das erste VEP während akuter RBN abgeleitet, so erfolgte bei 72% der Patienten in der Kontrollableitung eine Veränderung des VEP's, während sich die VEP's der Patienten ohne akute RBN nur in 33% der Fälle änderten.
Der Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen mit $\chi^2 = 4{,}266$ bei einer Grenze mit einem Freiheitsgrad für $\chi^2 = 3{,}841$ ($p = 5\%$).

Nach Anwendung von ACTH oder Corticoiden ergab sich bei den Patienten mit VEP-Veränderungen ebenso häufig eine Besserung wie eine Verschlechterung und dies wiederum ebenso häufig wie bei den unbehandelten Patienten. Die mittlere Latenzverkürzung bzw. Latenzverlängerung der VEP's der MS-Patienten betrug - in Klammern ist jeweils die Standardabweichung aufgeführt - für das SB-Muster 7,41 (10,25) msec und für das ON-OFF-Muster 17,61 (29,79) msec; die mittlere Latenzveränderung bei den 14 Normalpersonen betrug für das SB-Muster 2,64 (2,48) msec und für das ON-OFF-Muster 2,86 (2,33) msec. Im Sinne der obigen Einteilung ergaben sich für die gesunden Probanden keine VEP-Veränderungen.

4. DISKUSSION

4.1. Einfluß der Reizparameter auf VEP's

Da bis heute noch keine Einigung über die Versuchsbedingungen bei der VEP-Ableitung besteht, ist jedes Labor darauf angewiesen, mit seiner kommerziellen oder selbstgebauten Apparatur unter bestimmten Versuchsbedingungen eigene Normwerte zu erstellen (MATTHEWS et al. (1977), KAYED et al. (1978)). AUNON et al. verglichen 1977 die VEP-Ergebnisse fünf verschiedener Laboratorien und stellten fest, daß die Streuung der Latenzen der VEP's der gleichen Versuchspersonen bei Ermittlung in verschiedenen Laboratorien um mehr als das Doppelte als bei wiederholter Ermittlung im gleichen Laboratorium variierten, wobei die Variabilität der Amplituden größer als die der Latenzen war. Obwohl daher ein quantitativer Vergleich der Ergebnisse einzelner Arbeitsgruppen unter Berücksichtigung der verschiedenen Versuchsbedingungen nur bedingt möglich ist, erscheint dennoch ein qualitativer Vergleich der Ergebnisse sinnvoll (siehe Tab. 8).

Um deutliche und somit leicht auszuwertende VEP-Aufzeichnungen zu erhalten, versuchten wir, möglichst große Amplituden zu erreichen. Da mit steigender Hintergrundsbeleuchtung (abnehmendem Kontrast) die Amplituden abnehmen, wie KUHNT (1967) feststellte, führten wir die Ableitungen in einem dunklen Raum durch. Damit ist auch gleichzeitig der eventuelle Einfluß verschieden intensiver Tageslichte ausgeschaltet. Augenbewegungen evozieren hauptsächlich frontale Potentiale (ALLISON et al. (1977)) und haben somit wie Armbewegungen oder Geräusche praktisch keinen Einfluß auf das VEP (KAKIGI et al. (1974), STRAUB et al. (1977)).
Eine mögliche Fehlerquelle stellt die schlechte Fixation der Markierungspunkte dar, da bei schlechter Fixation (z.B. Zen-

tralskotom, Spontannystagmus) ebenso wie bei unkorrigierten Refraktionsanomalien die Potentialamplituden abnehmen (HARTER et al. (1968), HALLIDAY et al. (1973 b), PARRY-JONES et al. (1979)) und zusätzlich noch Latenzverlängerungen auftreten können (ARDEN et al. (1973), FENWICK et al. (1977)). Unsere Probanden wurden daher ophtalmologisch untersucht, und eventuelle Refraktionsanomalien korrigiert.

Verlängerte Latenzen finden sich auch bei gesunden älteren Menschen. Im Vergleich zu Neugeborenen, bei denen während der ersten Lebensmonate mit einer schnellen Entwicklung des Nervensystems das VEP einen ständigen Wandel erfährt und erst ab dem 5. Lebensmonat in der Form mit dem VEP Erwachsener vergleichbar ist (WEINMANN et al. (1965), SPEKREIJSE (1978)), erhält man beim alternden Menschen wahrscheinlich aufgrund physiologisch-degenerativer Vorgänge ebenfalls VEP-Veränderungen. Es ergeben sich zwar keine Form- und Amplitudenveränderungen, aber die Latenz nimmt beim Erwachsenen mit dem Alter linear zu (CELESIA et al. (1977)), so daß man bei über sechzig Jahre alten Menschen geringfügig erhöhte Latenzzeiten (etwa bis zu 10 msec), wenn die Vergleichswerte an jüngeren Probanden ermittelt wurden, nicht als pathologisch bezeichnen kann. Drei unserer Patienten mit pathologischen VEP's waren über 60 Jahre alt. Sie wiesen jedoch entweder stark verlängerte Latenzen oder pathologische Latenzdifferenzen zwischen rechtem und linkem Auge auf.

Wesentliche Parameter für Latenz und Amplitude des VEP's sind die Stimulationsintensität (Leuchtdichte bzw. Kontrast) und die Mustergröße (COBB et al. (1960), KUHNT (1967), DE VOE et al. (1968), HARTER et al. (1968), MILNER et al. (1974), SIEGFRIED (1975), DINGES et al. (1976), LOWITZSCH et al. (1976), PASTRNAKOVA et al. (1977), CANT et al. (1978), PARRY-JONES et al. (1979)). So empfehlen SPEKREIJSE et al. (1977) einen Kontrast von über 30%, da dabei ein Sättigungsniveau erreicht wird, und HARTER erhielt 1970 maximale Amplituden bei fovealer Reizung mit bis zu 30 Winkelminuten großen Quadraten und bei peripherer Reizung mit Quadraten

bis zu 60 Winkelminuten Größe, wobei der Einfluß der Reizmustergröße auf die VEP-Amplitude im peripheren Netzhautbereich immer unbedeutender wurde. Wir lagen daher mit einem Kontrast von 99% und einer Kästchengröße von 1° im unkritischen Bereich für Kontrast und Feldgröße.

Über die optimale Lokalisation der Ableitelektrode auch bei getrennter Reizung der temporalen und nasalen Gesichtsfeldhälfte sind unterschiedliche Antworten zu finden. Während ältere Untersuchungen mit Halbfeldreizung (HALLIDAY et al. (1972), BARRETT et al. (1976), SHAGASS et al. (1976)) eine Präferenz über der kontralateralen Hemisphäre angeben, deuten neuere Untersuchungen (BLUMHARDT et al. (1977, 1978), HOLDER (1978)) darauf hin, daß das VEP von der kontralateralen Hemisphäre nach ipsilateral projiziert wird. Diese Untersuchungen haben klinische Bedeutung bei der VEP-Ableitung von Patienten mit Gesichtsfeldausfällen. Bei unseren Ableitungen von der Mittellinie des Kopfes, wo sich bei einer Elektrodenlokalisation 4-5 cm oberhalb der Protuberantia occipitalis externa maximale Amplituden ergaben (HALLIDAY et al. (1970), ASSELMAN et al. (1975)), waren die Unterschiede zwischen der Reizung der oberen und unteren Retinahälfte von Interesse. Wie LEHMANN et al. (1976 a,b; 1977, 1979) mehrfach nachwiesen, ergibt die Stimulation der oberen Retinahälfte eine größere VEP-Konstanz und kürzere Latenzzeiten als eine Reizung der unteren Retinahälfte. Es wurden 103 msec im Vergleich zu 146 msec Latenz der unteren Retinahälfte festgestellt (LEHMANN et al. (1977)). Damit konnte auch die Ansicht korrigiert werden, daß bei Reizung der unteren Retinahälfte im Vergleich zur oberen eine Potentialumkehr erfolge (HALLIDAY et al. (1970), MICHAEL et al. (1971), JEFFREYS et al. (1972)). LEHMANN et al. (1977) erklären die VEP-Unterschiede zwischen oberer und unterer Netzhautreizung mit der Verteilung der Stäbchen und Zapfen (OSTERBERG (1935)), den intrakortikalen Projektionen und der unterschiedlichen Sehschärfe in der oberen und unteren Retinahälfte (LANDOLT et al. (1904)). Wir ließen daher unsere Probanden bei der SB-Reizung einen kleinen Markierungspunkt am oberen Stimulus-

feldrand fixieren, wie schon 1967 EASON et al. beschrieben, und zwar wurde durch die Lage des Fixpunktes innerhalb des SB-Musters eine Reizung der Fovea centralis mitbewirkt und damit bessere Potentiale evoziert als bei Lokalisation des Fixpunktes unmittelbar am oberen Bildfeldrand (HALLIDAY et al. (1973 b), MC KAY et al. (1973), ASSELMAN et al. (1975)).

Die getrennte visuelle Reizung des rechten und linken Auges ist wegen möglicher interokulärer Latenzunterschiede zu empfehlen. Bei gleichzeitiger Reizung beider Augen ergeben sich wegen möglicher "binokulärer Rivalität" verminderte Amplituden mit gleichbleibenden Latenzen (ARDEN et al. (1973), HARTER et al. (1974)). Weder bei Latenz noch Amplitude sind zwischen bipolarer und monopolarer Ableitung mit der Referenzelektrode an einem Ohr, am Mastoid oder in der Mittellinie des Stirnbereiches signifikante Unterschiede festzustellen (MC KAY et al. (1976), PRIBYL et al. (1978)).

4.2. VEP's bei Normalpersonen

Unter Berücksichtigung der Versuchsbedingungen und ihrer Auswirkungen auf das VEP können anhand der Tabelle 8 unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen verglichen werden.

Wenn man die Versuchsbedingungen der einzelnen Arbeitsgruppen vergleicht, erkennt man viele Gemeinsamkeiten.
So lagen z.B. die Kontraste jeweils im unkritischen Bereich über 50%, und die Reizmustergröße der kleinen Quadrate betrug, von einigen Ausnahmen abgesehen, 0,5-1 Winkelgrade. Aus diesen Unterschieden lassen sich die mit 90-120 msec relativ stark variierenden mittleren Latenzen für Normalpersonen nicht erklären. HALLIDAY et al. (1973 a) wiederholten 1973 ihre Versuche vom Vorjahr mit einem neuen Drehspiegel und erhielten erheblich kürzere Latenzzeiten. In diesem Fall wurde durch eine technische Unzulänglich-

keit, die zu große Trägheit des 1972 verwendeten Spiegels, eine Latenzverzögerung von 16 msec bewirkt. Kleinere Latenzunterschiede, wie sie etwa zwischen den Normalwerten von HENNERICI et al. (1977) und unseren eigenen bestehen, dürften technische bzw. elektrotechnische Ursachen haben.
Durch die eigene Auswertung und Grenzwertbestimmung jedes Labors werden diese Fehler weitgehend eliminiert, so daß sich die Ergebnisse (Prozentsatz pathologischer VEP's) der einzelnen Arbeitsgruppen ähneln.

4.3. VEP's bei MS-Patienten

Alle Untersuchungen weisen für "sichere MS" die höchste Rate pathologischer VEP's auf (75-100%), die dann bei MS II und MS III entsprechend abnimmt. Auch zeigt sich übereinstimmend, daß fast alle Patienten mit durchgemachter Retrobulbärneuritis (80-100%) pathologische VEP's haben.

HALLIDAY et al. erhielten 1972 und 1973 (a) mit 95 bzw. 96% pathologischer VEP's bei MS-Patienten Ergebnisse, die von keiner Arbeitsgruppe mehr erreicht wurden (siehe Tab. 8). Dieser hohe Prozentsatz pathologischer VEP's läßt sich damit erklären, daß 1972 die Latenzgrenze nur eine Standardabweichung (statt der 2-3 Standardabweichungen bei den übrigen Arbeitsgruppen) über der mittleren normalen Latenz lag und alle 19 untersuchten MS-Patienten Retrobulbärneuritiden hatten. 1973 (a) untersuchten HALLIDAY et al. hauptsächlich MS I-Patienten (34) und nur wenige MS II-Patienten (5) und MS III-Patienten (12), von denen etwa die Hälfte Retrobulbärneuritiden hatten, so daß sich auch hier ein hoher Prozentsatz pathologischer VEP's ergeben mußte.

Keine der bisher vorgelegten Studien kann die Anzahl der falsch positiven Befunde beziffern, an der allein sich die Normgrenze bestimmen ließe. Dies wird erst nach vielen Jahren der Anwendung dieser Technik durch katamnestische Unter-

suchungen möglich sein.

Der erste Teil unserer Hauptversuche zeigt, daß neben der SB-Stimulation durch zusätzliche Anwendung eines fovealen Reizmusters (ON-OFF) das VEP in seiner diagnostischen Wirkung verbessert werden kann. Grundsätzlich können die Ergebnisse von HENNERICI et al. (1977) bestätigt werden, die mit einem kleinen weißen Quadrat auf dunklem Hintergrund - vergleichbar unserem ON-Muster - die foveale Musterreizung bei MS-Kranken einführten. Während diese Autoren nach Anwendung des fovealen Reizmusters mit der SB-Reizung keine zusätzlichen pathologischen VEP's erhielten und damit die foveale Reizung als alleinige Methode für ausreichend hielten, stellten wir in 10 MS-Fällen (16%) pathologische SB-VEP's bei normalen ON-OFF-VEP's und in 11 MS-Fällen (17%) pathologische ON-OFF-VEP's bei normalen SB-VEP's fest, so daß wir die Anwendung beider Methoden empfehlen, wobei die zwei Methoden (SB und ON-OFF) für sich betrachtet annähernd gleiche Wirksamkeit haben. Untersucht man den Erfolg beider Methoden genauer (siehe Tab. 4), so erweisen sich das SB-VEP bei der "sicheren MS" und das ON-OFF-VEP bei der "möglichen MS" jeweils als besser. Dies könnte dafür sprechen, daß bei Patienten im Frühstadium der MS - diese befinden sich hauptsächlich in der Gruppe MS III - bevorzugt die fovealen Fasern des Sehnerven betroffen sind, während bei längerem Krankheitsverlauf (vornehmlich in der Gruppe MS I) in verstärktem Maße auch die parafovealen Fasern des Sehnerven im Sinne einer Demyelinisierung geschädigt sind (MC DONALD (1977), HALLIDAY et al. (1977 a)). Im Gegensatz zu HENNERICI et al. (1977) müssen wir neben einer diametral ausgebreiteten Opticusläsion und einer isolierten Schädigung der fovealen Sehnervenfasern auch die Möglichkeit einer Demyelinisierung der parafovealen Opticusfasern bei weitgehend normalem fovealen Nerventeil annehmen. Die Versuche von WALSH et al. (1969) und BURDE (1976), die mit einer statischen Perimetrie Gesichtsfelddefekte als verminderte Helligkeitsempfindlichkeiten im fovealen bzw. parafovealen Netzhautbereich bei MS-Kranken feststellten, sind eine Bestätigung für unsere Annahme.

Wie Tabelle 3 zeigt, sind die VEP-Amplituden der MS-Patienten mit denen der Normalpersonen vergleichbar. RICHEY et al. (1971) wiesen dies für blitzevozierte Potentiale ebenfalls nach. Überhöhte Latenzen und große Latenzunterschiede zwischen beiden Augen gelten als ein Merkmal der MS, ganz besonders jedoch der Retrobulbärneuritis (HALLIDAY et al. (1972)) (siehe Tab. 3 und 6). Abbildung 5 zeigt das pathologisch verlängerte ON-OFF-VEP und das an der Grenze zum Pathologischen liegende SB-VEP vom rechten Auge eines MS II-Patienten ohne Retrobulbärneuritis neben den entsprechenden normalen VEP's eines gesunden Probanden.

4.4. VEP's bei anderen Erkrankungen

Verlängerte Latenzen oder pathologische VEP's müssen nicht unbedingt eine MS als Ursache haben. Von unseren übrigen Patienten, die nicht an MS erkrankt waren, hatten 5 wegen eines Tumors mit Opticuskompression pathologische VEP's (siehe Abb. 6). Außerdem fanden wir pathologisch verlängerte VEP-Latenzen in je einem Fall von Meningitis, Polymyositis, Augenverletzung, chronischem Alkoholabusus, Dogmatil^{R}-Einnahme, Medikamentenintoxikation und einer Embolie der Arteria retinalis. In 3 Fällen war die Ursache pathologischer VEP's nicht zu eruieren. Berücksichtigt man bei der Auswertung die VEP-Ergebnisse dieser Patienten nicht, so ergeben sich annähernd die gleichen mittleren Latenzzeiten und Latenzunterschiede wie bei den gesunden Vergleichspersonen.

In der Literatur finden sich neben Beispielen pathologischer VEP's bei Kompressionsläsionen der Sehbahn (HALLIDAY (1976), HALLIDAY et al. (1976), HOLDER (1978)) weitere Angaben abnormaler VEP's bei Opticusatrophien anderer Genese (HALLIDAY et al. (1976)), bei Zentralskotom (BLUMHARDT et al. (1978)), bei pathologischem Nystagmus (NEVEROV et al. (1977)), nach Diazepam- oder Carbamazepin-Verabreichung (HOLDER et al. (1975)) und nach Schädel-Hirn-Trauma (TROJABORG et al. (1973),

FEINSOD et al. (1976)). Ferner wird die Abhängigkeit des VEP's vom Herz- und Atemzyklus beschrieben (CALLAWAY et al. (1965)). Nach ELLENBERGER et al. (1978) werden bei Morbus Huntington verringerte Amplituden bei normalen Latenzen gefunden, und bei etwa einem Drittel der Epileptiker soll die Amplitude dagegen vergrößert sein (LAZARUS (1974 b)).

Abbildung 6 zeigt, wie sich nach operativer Entfernung eines linksbetonten Tuberculum-sellae-Meningeoms präoperativ pathologische VEP's des rechten Auges normalisierten. Vom linken Auge waren weder vor noch nach der Operation verwertbare VEP's zu erhalten. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von HALLIDAY (1976), der bei Kompressionsläsionen des Sehnerven für das VEP nur relativ geringe Latenzzunahmen (bis maximal 33 msec) bei starken Formveränderungen feststellte, zeigt unser Beispiel eine durch den Tumor um 85 msec erhöhte SB- und um 95 msec erhöhte ON-OFF-Latenz.

4.5. VEP-Verlaufsbeobachtungen bei MS-Patienten

Aus unseren VEP-Verlaufsbeobachtungen können wir schließen, daß die VEP's von MS-Patienten mit akuter Retrobulbärneuritis innerhalb eines Monats häufiger eine Veränderung erfahren als von MS-Patienten ohne akute RBN (siehe Tab. 7). ACTH oder Corticoide haben nach unseren Ergebnissen auf die VEP-Entwicklung MS-Kranker keinen erkennbaren Einfluß.

Unabhängig von der Vorgeschichte ergab sich jeweils in mehr Fällen eine Besserung als eine Verschlechterung der VEP's. Eine völlige Normalisierung pathologischer VEP's beobachteten wir in 2 Fällen (MS II und MS III).

Abbildung 7 läßt deutliche Latenzverkürzungen der SB-VEP's bei einer MS II-Patientin nach akuter Retrobulbärneuritis des linken Auges erkennen. Die Latenzverbesserung beträgt

rechts 15 msec und links 30 msec.

MATTHEWS et al. beschrieben 1979 nach VEP-Ableitungen an 51 MS-Patienten über einen Zeitraum von einem bis vierzig Monaten 9 Fälle von Normalisierung pathologischer VEP's und stellten zwischen einer Verschlechterung bzw. Besserung des Visus und des VEP's einen Zusammenhang fest. Die Ansicht vieler Autoren, einmal pathologisch verlängerte VEP-Latenzen blieben über Jahre unverändert verlängert (BEHRMAN et al. (1972), HALLIDAY (1972 a,b), HALLIDAY et al. (1972, 1973 a,b, 1974 a,b, 1976), ARDEN (1973), MILNER et al. (1974), WILDBERGER (1976)) muß daher korrigiert werden. Eine Normalisierung pathologisch verlängerter VEP's gibt es nur selten, - nach Tabelle 8 ist dies bei 0-20% der Patienten mit abgelaufener Retrobulbärneuritis anzunehmen - aber eine Veränderung der VEP-Latenzzeiten (Verkürzung oder Verlängerung) ist nach unseren Ergebnissen bei 40-50% der MS-Kranken anzunehmen.

Vermutlich tritt während der akuten Entzündungsphase des Nervus opticus - diese ist in vielen Fällen mit einem starken Visusabfall verbunden - eine teilweise reversible Störung der Reizfortleitung auf, die dann beim Übergang in ein chronisches Entzündungsstadium und der damit meistens verbundenen Visusbesserung mehr oder weniger abnimmt. Die völlige Normalisierung des VEP's nach RBN kann entweder durch eine Remission auf ein Entzündungsstadium niedrigsten Grades erklärt werden, das nur durch empfindlichere Methoden als die des VEP's nachgewiesen werden könnte, oder es handelt sich um eine tatsächliche spontane Ausheilung der Demyelinisierungen, was BORNSTEIN (1974) im menschlichen Nervensystem für möglich hält.

Unsere Ergebnisse weisen bei 33% der MS-Patienten ohne akute Retrobulbärneuritis ebenfalls VEP-Veränderungen auf.
Es dürfte sich dabei um Ableitung während einer subklinischen RBN gehandelt haben, die sich nicht objektivieren läßt.
Im Remissionsstadium dieser subakuten RBN ergeben sich dann VEP-Verbesserungen (Latenzverkürzungen). Ebenso kann eine

Latenzverlängerung nach einem Monat bei MS-Patienten mit und ohne RBN als Folge eines subklinisch verlaufenden Entzündungsschubes erklärt werden.

4.6. Schlußbetrachtung

Die Bedeutung der visuell evozierten Potentiale liegt vor allem im relativ sicheren Nachweis der Multiplen Sklerose, besonders bei Patienten mit klinisch spinaler Manifestation, da auch hier in vielen Fällen okkulte Läsionen der Sehbahn erkannt werden, und damit dem Patienten größere diagnostische Eingriffe erspart bleiben können. Durch die zusätzliche foveale Reizung neben der Schachbrettstimulation kann die Effektivität des VEP's erhöht werden. Verlaufskontrollen der VEP's zeigen, daß es im Verlauf einer MS auch ohne entsprechende klinische Veränderung zu Verlängerungen oder Verkürzungen der VEP-Latenzen kommen kann.

5. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

5.1. Tabellen

Anmerkung: Die Zahlenangaben in Klammern bedeuten, falls nicht anders angegeben, die jeweilige Standardabweichung.

Tab. 1: Physikalisch-optische Angaben über die Reizmuster (Q.= Quadrat, Fl.= Fläche).

Reizmuster		Leuchtdichte (cd/m^2)	Kontrast (%)
SB	weißes Q.	72	99
	schwarzes Q.	0,5	
ON	weißes Q.	170	71
	graue Fl.	29	
OFF	schwarzes Q.	0,5	97
	graue Fl.	29	
ON-OFF	weißes Q.	170	99
	schwarzes Q.	0,5	
	graue Fl.	29	

Tab. 2: Ergebnisse der Vorversuche.

Reizmuster	Anzahl der Probanden	mittlere Latenzzeit (msec)	mittlere Amplitude (µV)
SB	23	108,11(5,78)	6,88(3,69)
ON	20	126,90(13,37)	3,67(1,66)
OFF	19	133,50(9,25)	4,13(2,07)
ON-OFF	16	127,72(8,02)	3,72(1,90)

Tab. 3: Zusammenfassung der Ergebnisse des ersten Teils der Hauptversuche.

	Normalpers.	MS ges.	MS I	MS II	MS III	übrige Pat.
Anzahl	24	63	21	20	22	37
mittl. Alter in Jahren (Min.-Max.)	29 (19-58)	37 (17-79)	42 (19-79)	32 (17-51)	37 (19-71)	42 (15-72)
SB-Latenz (msec)	108,11 (5,78)	132,54 (29,84)	136,67 (24,32)	129,80 (25,40)	131,59 (36,95)	117,78 (22,56)
SB-Amplitude (µV)	6,88 (3,69)	6,48 (2,84)	6,69 (2,82)	6,38 (2,82)	6,36 (2,85)	6,92 (2,88)
ON-OFF-Latenz (msec)	127,72 (8,02)	156,58 (38,40)	161,36 (40,05)	157,03 (41,99)	151,13 (31,97)	131,46 (26,91)
ON-OFF-Amplit. (µV)	3,72[x] (1,90)	5,15 (2,40)	4,88 (2,05)	6,03 (3,11)	4,60 (1,59)	4,88 (2,04)
mittl. Latenzunterschied re.-li. Auge bei SB (msec)	3,00 (2,11)	13,44 (21,81)	12,86 (14,68)	14,37 (20,73)	13,18 (27,62)	6,00 (12,86)
mittl. Latenzunterschied re.-li. Auge bei ON-OFF (msec)	3,44 (3,67)	19,11 (22,93)	19,47 (27,43)	21,94 (18,34)	16,05 (21,50)	5,87 (13,40)

[x]: Bei den Normalpersonen wurden bei der ON-OFF-Ableitung nur 64 Durchgänge aufsummiert, während es bei den übrigen Gruppen 128 Durchgänge waren.

Tab. 4: Ergebnisse des ersten Teils der Hauptversuche.

	patholog. SB-VEP's	patholog. ON-OFF-VEP's	patholog. SB- od. ON-OFF-VEP's
Normalpers.	0/23= 0%	0/16= 0%	0/15= 0%
MS gesamt	41/63=65%	42/63=67%	52/63=83%
MS I	17/21=81%	15/21=71%	19/21=91%
MS II	14/20=70%	14/20=70%	18/20=90%
MS III	10/22=45%	13/22=59%	15/22=68%
übrige Pat.	14/37=38%	7/37=19%	15/37=41%

Tab. 5: Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit und ohne RBN (Häufigkeiten).

	MS-Patienten mit RBN	MS-Patienten ohne RBN
Anzahl	29	34
patholog. SB-VEP's	27/29=93%	14/34=41%
path. ON-OFF-VEP's	24/29=83%	18/34=53%
patholog. SB- oder ON-OFF-VEP's	29/29=100%	23/34=68%

Tab. 6: Mittlere Latenzen der Patientenaugen mit und ohne RBN.

	Augen der MS-Pat. mit RBN	Augen der MS-Pat. ohne RBN
mittlere SB-Latenz (msec)	156,70(35,00)	119,42(14,80)
mittl. ON-OFF--Latenz (msec)	170,53(36,45)	149,87(37,49)

Tab. 7: Ergebnisse des zweiten Teils der Hauptversuche (Verlaufskontrollen).

	Anzahl der Pat.	keine VEP-Veränder.	VEP-Veränder.	davon Besserung	davon Verschl.
akute RBN	9	2,5=28%	6,5=72%	5=77%	1,5=23%
keine akute RBN	26	17,5=67%	8,5=33%	5,5=65%	3=35%
mit Medikament	28	16,5=59%	11,5=41%	8=70%	3,5=30%
ohne Medikament	7	3,5=50%	3,5=50%	2,5=71%	1=29%

Tab. 8: Vergleich der Methodik und der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen.

Arbeitsgruppe	Anzahl der Normalpers.	Anzahl der MS-Pat.	Gerät	Reizmustergröße
HALLIDAY et al.(1972)	17	19	Spiegel	50'/32°
HALLIDAY et al.(1973 a)	18	51	Spiegel	50'/32
ASSELMAN et al.(1975)	54	51	Spiegel	57';30'/18°
LEHMANN et al.(1976 a)	34	26	Spiegel	1,1°/15°
LOWITZSCH et al.(1976)	30	135	Spiegel	50'/30°
MASTAGLIA et al.(1976 a)	20	68	Spiegel	
CHAIN et al.(1977)	20	43	Spiegel	8'/15°
MATTHEWS et al.(1977)	37	186	Spiegel	28'/23°
COLLINS et al.(1978)	50	98	Spiegel	12'/6°
KAYED et al.(1978)	72	60	TV	6'-48'
NILSSON (1978)	19	38	Sp.: SB	23'/8,8°
	26		LED[x]	20'/3,9°
HENNERICI et al.(1977)	45	57	TV: SB	1°10'/20°
			TV: fov.	1°10'
eigene Untersuch.	24	63	TV, SB	1°/12°x 15°
			SB+fov.	1°

[x]LED= lichtemittierende Diode.

Tabelle 8: Fortsetzung

Kontrast (%)	mittlere Normalwerte für Latenz(msec)	Amplitude(µV)	Latenzdifferenz re.-li. Auge (ms)
55	120,1(4)	7,74(3,26)	
55	103,8(4,3)		
97	90,5(4,3)	9,2 (4,8)	1,7 (1,6)
96	97,8(5,6)		
82	103,8(4,3)		
	107,5(7,46)		
74	100,5(4,37)		
	99,1(5,51)	7,12(3,18)	1,64(1,75)
100	103,6(4,4)		1,6 (2,4)
98	96,3(4,1)	11,1	
100	93,2(4,8)	5,5	
98	102,5(2,92)		3,25(1,9)
95	120(3,46)		3,15(1,8)
99	108,11(5,78)	6,88(3,69)	3,00(2,11)
99	127,72(8,02)	3,72(1,90)	3,44(3,67)

Tabelle 8: Fortsetzung

Arbeitsgruppe	Grenzwerte für normale Latenz(msec)	Latenzdifferenz re.-li.Auge(ms)
HALLIDAY et al.(1972)	125	
HALLIDAY et al.(1973 a)	115	
ASSELMAN et al.(1975)	104	7
LEHMANN et al.(1976 a)	110	6
LOWITZSCH et al.(1976)	112	5
MASTAGLIA et al.(1976 a)	118	6
CHAIN et al. (1977)	122,2	
MATTHEWS et al.(1977)	111	7
COLLINS et al.(1978)	113	
KAYED et al.(1978)	115	7
NILSSON (1978)	109	5
	107	6
HENNERICI et al.(1977)	112	9
	130	9
eigene Untersuch.	120	10
	140	20

Tabelle 8: Fortsetzung

	pathologische VEP's hatten in %			
MS gesamt	MS I	MS II	MS III	Pat. mit RBN
95				100
96	97	100	92	100
67	84	83	21	100
85				
73	82	60	65	90
50	83	33	33	
77	100	100	65	100
62	75	58	38	83
	78	50	23	
	92	61	39	100
	79	90	30	93
	84	90	70	
61	81	67	43	100
88	94	94	78	100
65	81	70	45	93
83	91	90	68	100

5.2. Abbildungen

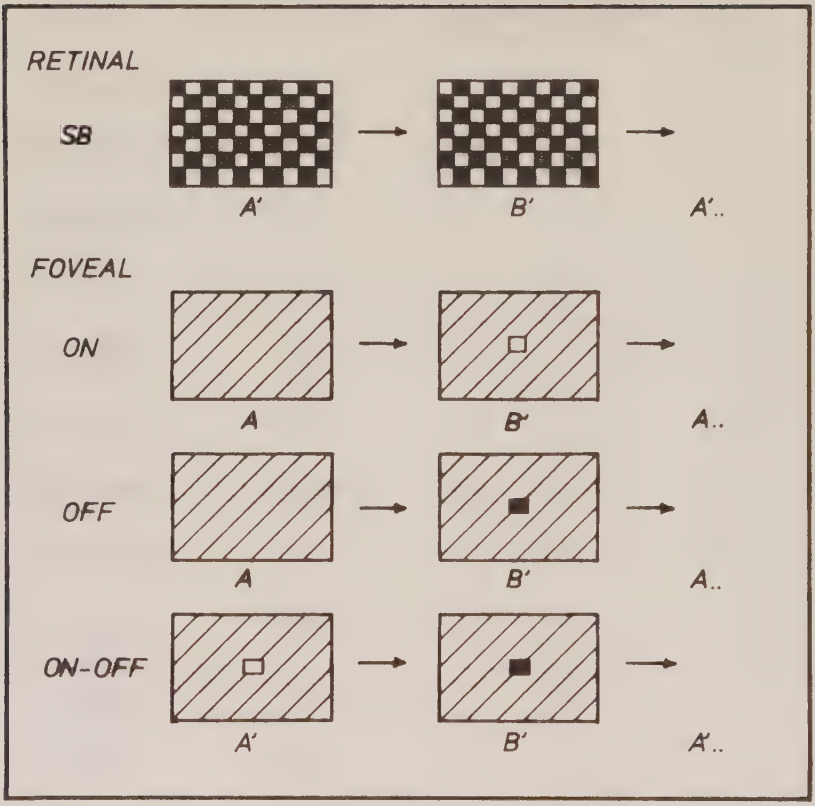

Abb. 1: Schematische Darstellung des retinalen Reizmusters SB (Schachbrett) und der fovealen Reizmuster ON, OFF und ON-OFF. "'" bedeutet, daß durch den visuellen Reiz des Erscheinens dieses Bild das betreffende VEP zustande kommt. Die Bilder A bzw. B haben jeweils eine Dauer von 1,28 sec.

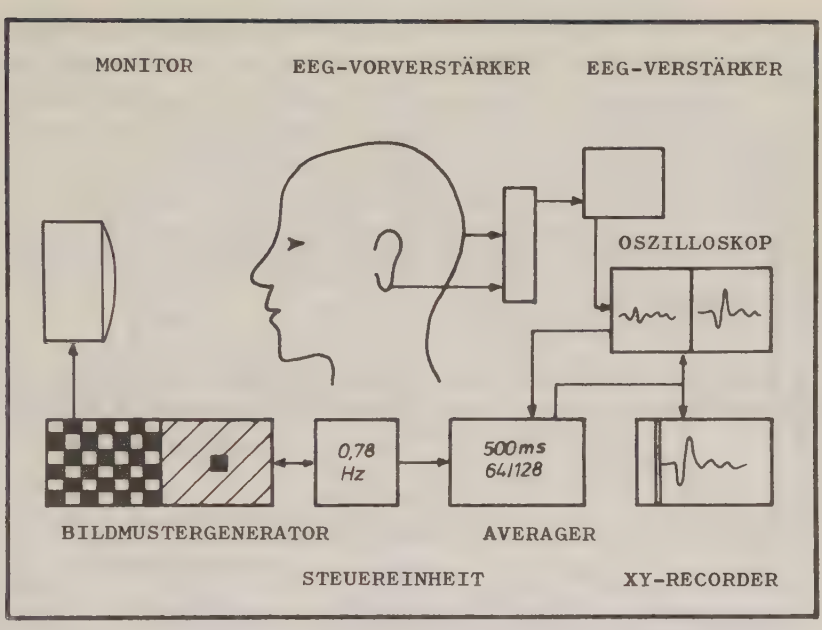

Abb. 2: Schaltdiagramm

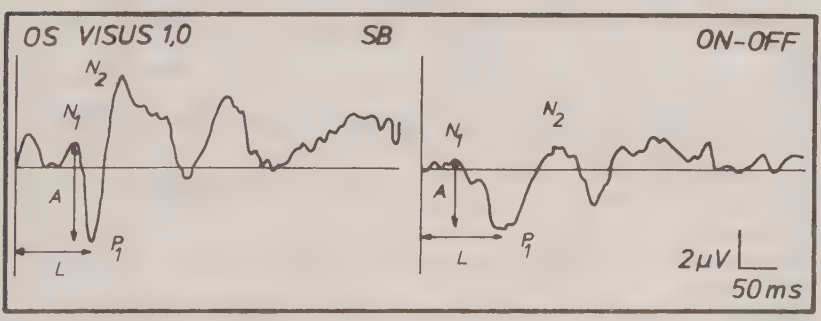

Abb. 3: Normale VEP's einer 28-jährigen, gesunden, weiblichen Versuchsperson nach SB- und ON-OFF-Reizung (64 Durchgänge) des linken Auges. P = positives Potential, N = negatives Potential, A = Amplitude, L = Latenzzeit.

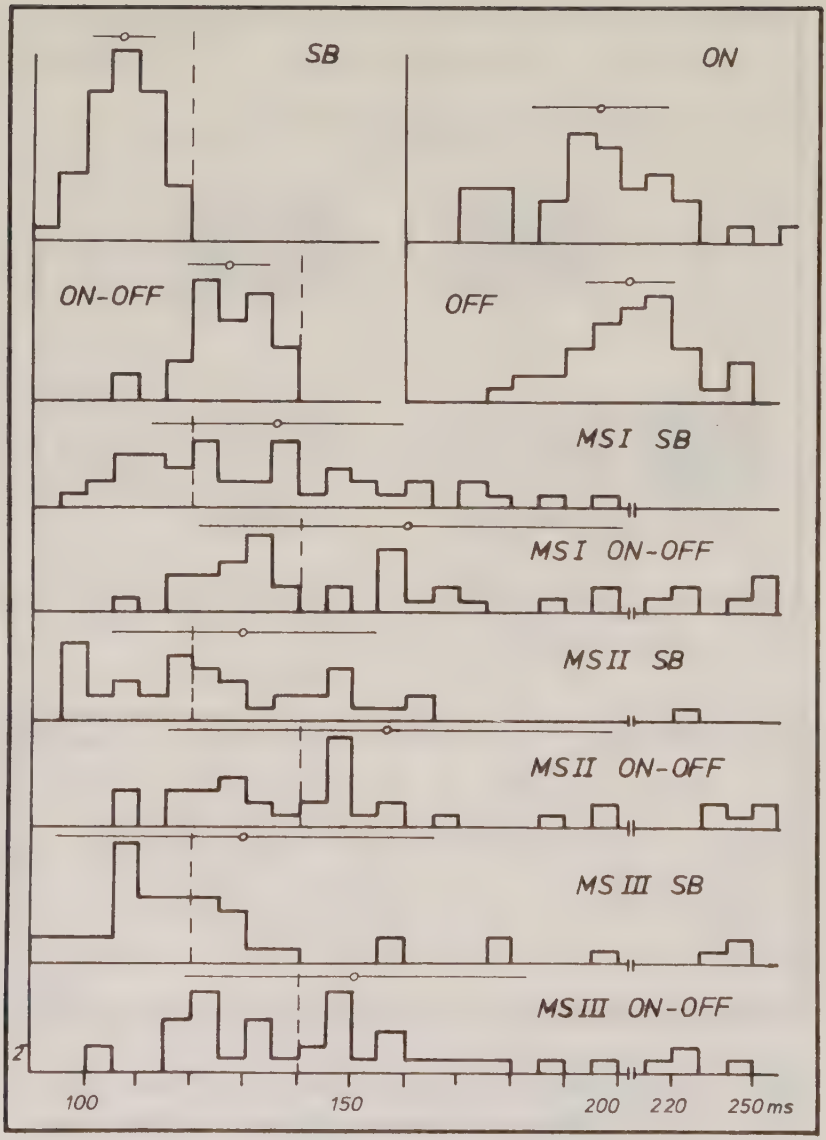

Abb. 4: Verteilung der Latenzzeiten bei Normalpersonen und MS-Patienten.

Ergänzung zu Abb. 4:
Es ist jeweils die Anzahl der Probandenaugen (Ordinate) mit einer bestimmten Latenzzeit (Abszisse) dargestellt.
Die mittlere Latenzzeit und die Standardabweichung (siehe auch Tab. 2) sind graphisch durch einen kleinen Kreis mit zwei Strecken wiedergegeben. Bei SB und ON-OFF gibt eine gestrichelte Linie die später gewählte Grenze zwischen normalen und pathologischen Latenzzeiten an.

In den folgenden Abbildungen sind P_1 durch einen schwarzen Pfeil und die jeweilige Latenzgrenze durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet.

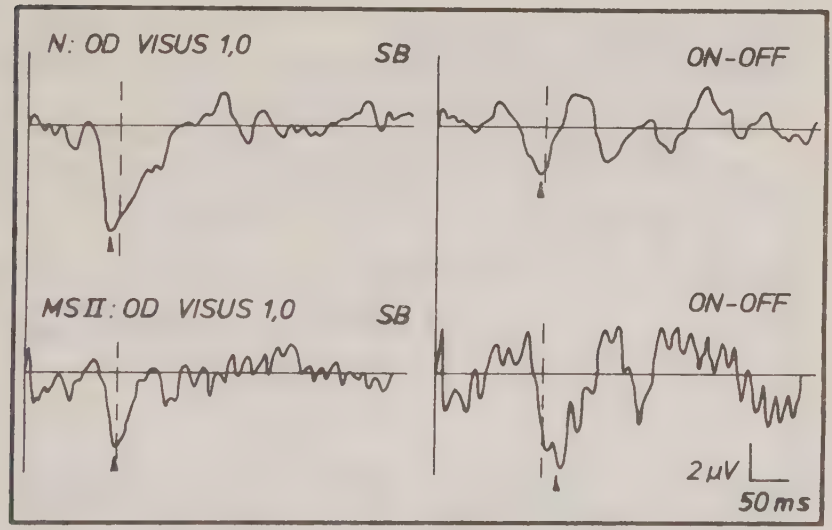

Abb. 5: Vergleich der SB- und ON-OFF-VEP's vom rechten Auge eines 25-jährigen, gesunden, männlichen Probanden mit den entsprechenden VEP's einer 23-jährigen MS II-Patientin.

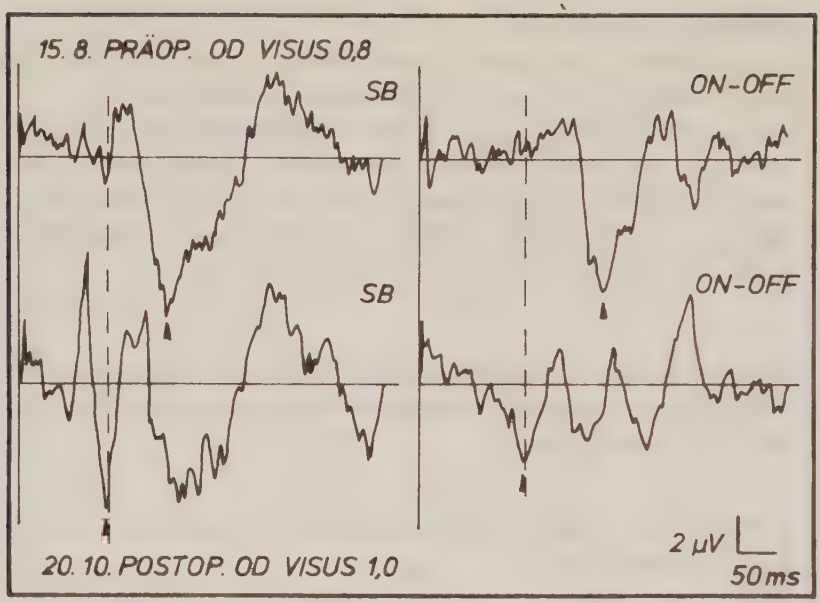

Abb. 6: SB- und ON-OFF-VEP's des rechten Auges vor und nach operativer Entfernung eines suprasellären Tumors bei einer 38-jährigen Patientin.

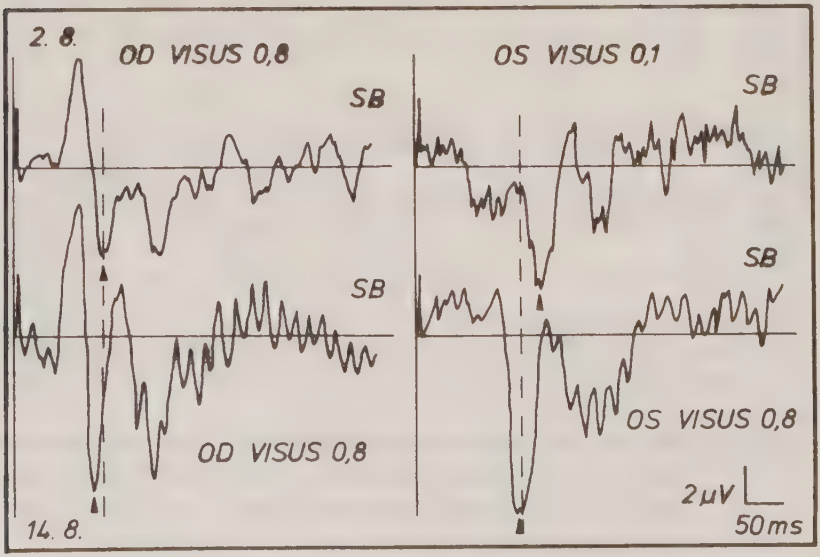

Abb. 7: VEP-Verbesserungen (Latenzverkürzungen) nach akuter Retrobulbärneuritis des linken Auges bei einer 24-jährigen MS II-Patientin.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Schachbrett-(SB) und foveale VEP's (ON-OFF) wurden bei 24 gesunden Normalpersonen, 63 MS-Patienten (21 MS I, 20 MS II, 22 MS III) und 37 anderen Patienten abgeleitet.
Bei 35 MS-Patienten und 14 Normalpersonen wurden die Ableitungen nach durchschnittlich 31 Tagen wiederholt. Die mittlere normale Latenzzeit betrug für SB 108,11 msec (Standardabweichung 5,78 msec) und für foveale ON-OFF 127,72 msec (Standardabweichung 8,02 msec).

Pathologische SB-VEP's wiesen 65% der MS-Patienten auf (81% MS I, 70% MS II, 45% MS III), pathologische SB- oder ON-OFF-VEP's 83% der MS-Patienten (91% MS I, 90% MS II, 68% MS III). Die Kontrolluntersuchungen nach einem Monat ergaben in 2 Fällen eine Normalisierung pathologischer VEP's; VEP-Veränderungen traten bei Patienten mit akuter Retrobulbärneuritis (72%) signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne akute Retrobulbärneuritis (33%).

Methodik und Ergebnisse werden mit denen anderer Arbeitsgruppen verglichen und diskutiert.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ALLISON, T., MATSUMIYA, Y., GOFF, G.D., GOFF, W.R.: The scalp topography of human visual evoked potentials. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 185-197 (1977)

ARDEN, G.B.: The visual evoked response in ophtalmology. Proc. roy. Soc. Med. 66, 1037-1043 (1973)

ARDEN, G.B., LEWIS, D.R.H.: The pattern visual evoked response in the assessment of visual acuity. Trans. ophtal. Soc. U.K. 93, 39-48 (1973)

ASSELMAN, P., CHADWICK, D.W., MARSDEN, D.C.: Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. Brain 98, 261-282 (1975)

AUNON, J.I., CANTOR, F.K.: VEP and AEP variability: inter-laboratory vs. intralaboratory and intersession vs. intrasession variability. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 705-708 (1977)

BARRETT, G., BLUMHARDT, L., HALLIDAY, A.M., HALLIDAY, E., KRISS, A.: A paradox in the lateralisation of the visual evoked response. Nature 261, 253-255 (1976)

BEHRMAN, J.: The visual evoked response in hysterical amblyopie. Brit. J. Ophtal. 53, 839-845 (1969)

BEHRMAN, J., HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I.: Visual evoked responses to flash and pattern in patients with retrobulbar neuritis.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 33, 445 (1972)

BERGER, H.: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 87, 527-570 (1929)

BLUMHARDT, L.D., BARRETT, G., HALLIDAY, A.M., KRISS, A.: The contralateral negativity of the half-field response and its association with central scotoma.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 43, 286 (1977)

BLUMHARDT, L.D. BARRETT, G., HALLIDAY, A.M., KRISS, A.: The effect of experimental "scotoma" on the ipsilateral and contralateral response to pattern-reversal in one half-field.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 376-392 (1978)

BODIS-WOLLNER, I.: Recovery from cerebral blindness: evoked potential and psychophysical measurements.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 178-184 (1977)

BORNSTEIN, M.B.: The immunopathogenesis of multiple sclerosis.
Mt. Sinai J. Med. (N.Y.) 41, 46-55 (1974)

BRAZIER, M.A.B.: Long-persisting electrical traces in the brain of man and their possible relationship to higher nervous activity.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. (Suppl.) 13, 347-358 (1960)

BRUZEK, W., DIENER, H.CH., DICHGANS, J.: Eine nichtkommerzielle Reizapparatur zur Evozierung visueller Potentiale durch Musterumkehr.
In Vorbereitung

BURDE, R.M.: Retrobulbar optic neuritis.
In: R.M. Burde, J.S. Glaser, R.W. Hollenhorst, A. Jampolsky, N.J. Schatz, G.B. Ultrarhelye, H.J.L. van Dyk (eds.): Symposium on neuro-ophtalmology. The C.V. Mosley Co., St. Louis 1976, pp.48-58

CALLAWAY, E., BUCHSBAUM, M.: Effects of cardiac and respiratory cycles on averaged visual evoked responses. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 19, 476-480 (1965)

CANT, B.R., HUME, A.L., SHAW, N.A.: Effects of luminance on the pattern visual evoked potential in multiple sclerosis.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 496-504 (1978)

CATON, R.: The electric currents of the brain.
Brit. med. J. 2, 278 (1875)

CELESIA, G.G., DALY, R.F.: Effects of aging on visual evoked responses.
Arch. Neurol. 34, 403-407 (1977)

CHAIN, F., MALLECOURT, J., LEBLANC, M., LHERMITTE, F.: Apport de l'enregistrement des potentiels évoqués visuels au diagnostic de la sclérose en plaques.
Rev. neurol. 133,2, 81-88 (1960)

COBB, W.A., DAWSON, G.D.: The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes.
J. Physiol. (Lond.) 152, 108-121 (1960)

COBB, W.A., MORTON, H.B., ETTLINGER, G.: Cerebral potentials evoked by pattern reversal and their suppression in visual rivalry.
Nature 216, 1123-1125 (1967)

COLLINS, D.W.K., BLACK, J.L., MASTAGLIA, F.L.:
Pattern-reversal visual evoked potential.
J. neurol. Sci. 36, 83-95 (1978)

CRUIKSHANK, R.M.: Human occipital brain potentials as affected by intensitiy-duration variables of visual stimulation.
J. exp. Psychol. 21, 625-641 (1937)

DAWSON, G.D.: Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man.
J. Neurol. 10, 134-140 (1947)

DE VOE, R.G., RIPPS, H., VAUGHAN, H.G. jr.: Cortical responses to stimulation of the human fovea.
Vision Res. 8, 135-147 (1968)

DIAMOND, A.L.: Latency of the steady state visual evoked potential.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 125-127 (1977)

DIENER, H.Ch.: Methodik und klinische Anwendung visuell evozierter Potentiale in der Neurologie.
In Druck in: Nervenarzt 1980

DINGES, D.F., TEPAS, D.I.: Luminance effects on visual evoked brain responses to flash onset and offset.
Bull. psychonom. Soc. 8, 105-108 (1976)

DUWAER, A.L., SPEKREIJSE, H.: Latency of luminance and contrast evoked potentials in multiple sclerosis patients.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 244-258 (1978)

EASON, R.G., WHITE, C.T., ODEN, D.: Averaged occipital responses to stimulation of sites in the upper and lower halves of the retina.
Percept. Psychophys. 2, 423-425 (1967)

ELLENBERGER, C. jr., PETRO, D.J., ZIEGLER, S.B.: The visually evoked potential in Huntington disease.
Neurology (Minneap.) 28, 95-97 (1978)

FEINSOD, M., HOYT, W.F., WILSON, W.B., SPIRE, J.B.: Visually evoked response.
Arch. Ophtal. 94, 237-240 (1976)

FENWICK, P.B., TURNER, C.: Relationship between amplitude of pattern displacement and visual evoked potentials.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 43, 74-78 (1977)

GALTON, F.: Inquiries into human faculty and its development. Macmillan & Co., London 1883

GALVIN, R.J., REGAN, D., HERON, J.R.: A possible means of monitoring the progress of demyelination in multiple sclerosis: effect of body temperature on visual perception of double light flashes.
J. Neurol.Neurosurg. Psychiat. 39, 861-865 (1976)

HALLIDAY, A.M.: Evoked responses in organic and functional sensory loss.
In: A. Fessard, G. Lelord (eds.): Activités évoquées et leur conditionement chez l'homme normal et en pathologie mentale. Paris Editions INSERM 1972 a, pp. 189-212

HALLIDAY, A.M.: Spatial contrast evoked potentials: clinical applications.
Trace 6, 94-99 (1972 b)

HALLIDAY, A.M.: Visually evoked responses in optic nerve disease.
Trans. ophtal. Soc. U.K. 96, 372-376 (1976)

HALLIDAY, A.M.: Clinical applications of evoked potentials. In: W.B. Matthews, G.H. Glaser (eds.): Recent advances in clinical neurology. Number 2. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York 1978

HALLIDAY, A.M., MICHAEL, W.F.: Changes in pattern-evoked responses in man associated with the vertical and horizontal meridians of the visual field.
J. Physiol. (Lond.) 208, 499-513 (1970)

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: Delayed visual evoked responses in optic neuritis.
Lancet 1972,5, 982-985

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis.
Brit. med. J. 4, 661-664 (1973 a)

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: Delayed pattern-evoked responses in optic neuritis in relation to visual acuity.
Trans. ophtal. Soc. U.K. 93, 315-324 (1973 b)

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: The dissociation of amplitude and latency changes in the pattern-evoked response following optic neuritis.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 36, 218 (1974 a)

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: The value of the pattern-evoked response in the diagnosis of multiple sclerosis.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 36, 551-553 (1974 b)

HALLIDAY, A.M., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: Visual evoked potentials in patients with demyelinating disease. In: J.E. Desmedt (ed.): Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford 1977 a, pp. 438-449

HALLIDAY, A.M., BARRETT, G., HALLIDAY, E., MICHAEL, W.F.: The topography of the pattern-evoked potential. In: J.E. Desmedt (ed.): Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford 1977 b, pp. 121-133

HALLIDAY, A.M., HALLIDAY, E., KRISS, A., MC DONALD, W.I., MUSHIN, J.: The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathway. Brain 99, 357-374 (1976)

HARTER, M.R.: Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of check-size as a function of retinal eccentricity. Vision Res. 10, 1365-1376 (1970)

HARTER, M.R., WHITE, C.T.: Effects of contour sharpness and check-size on visually evoked cortical potentials. Vision Res. 8, 701-711 (1968)

HARTER, M.R., SEIPLE, W.H., MUSSO, M.: Binocular summation and suppression: visually evoked cortical responses to dichoptically presented patterns of different spatial frequencies. Vision Res. 14, 1169-1180 (1974)

HENNERICI, M., WENZEL, D., FREUND, H.-J.: The comparison of small-size rectangle and checkerboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked responses in patients suspected of multiple sclerosis. Brain 100, 119-136 (1977)

HERON, J.R., REGAN, D., MILNER, B.A.: Delay in visual perception in unilateral optic atrophy after retrobulbar neuritis.
Brain 97, 69-78 (1974)

HOEPPNER, T., LOLAS, F.: Visual evoked responses and visual symptoms in multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41, 493-498 (1978)

HOLDER, G.E.: The effects of chiasmal compression on the pattern visual evoked potential.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 45, 278-280 (1978)

HOLDER, G.E., JONES, I.A., HARDING, G.F.A.: A quantitative investigation into the effects of carbamazepine, diazepam and quinalbarbitone on the EEG and visual evoked potential in man.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 39, 430 (1975)

HUBER, Ch.: Klinische Anwendung visuell evozierter Potentiale der Sehrinde.
Akt. Neurol. 4, 211-225 (1978)

JEFFREYS, D.A., AXFORD, J.G.: Source locations of pattern-specific components of human visual evoked potentials.
II. Component of extrastriate cortical origin.
Exp. Brain Res. 16, 22-40 (1972)

JOHN, E.F., KARMEL, B.Z., CORNING, W.C., EASTON, P., BROWN, D., AHN, H., JOHN, M., HARMONY, T., PRICHEP, L., TORO, A., GERSON, I., BARTLETT, F., THATCHER, R., KAYE, H., VALDES, P., SCHWARTZ, E.: "Neurometrics": The use of numerical taxonomy to evaluate brain functions.
Science 196, 1393-1410 (1977)

KAKIGI, S., MIYAZAKI, M., MORI, T.: Effects of horizontal and vertical eye movements and eye blink upon human visual evoked responses.
Jap. Psych. Res. 16, 143-148 (1974)

KAYED, K., ROSJO, O., KASS, B.: Practical application of patterned visual evoked responses in multiple sclerosis.
Acta neurol. scand. 57, 317-324 (1978)

KELSEY, J.H.: The assessment of visual acuity using the visually evoked response.
Trans. ophtal. Soc. U.K. 93, 19-21 (1973)

KUHNT, U.: Visuelle Reaktionspotentiale an Menschen und Katzen in Abhängigkeit von der Intensität.
Pflügers Arch. 298, 82-104 (1967)

LANDOLT, E., HUMMELSHEIM, E.: Die Untersuchung der Funktionen des excentrischen Netzhautgebietes.
In: T. Saemisch (ed.): Graefe-Saemisch Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Bd. 4, Engelmann, Leipzig 1904, pp. 503-583

LAZARUS, G.M.: The visual evoked potential - a discussion of its morphology, function, as well as recording and averaging techniques - III.
J. Am. optom. Assoc. 45, 946-951 (1974 a)

LAZARUS, G.M.: A clinical application of the visual evoked potential in the diagnosis of ophtalmic and neuro-ophtalmic pathology - organic and functional lesions - IV.
J. Am. optom. Assoc. 45, 1056-1063 (1974 b)

LEHMANN, D., MIR, Z.: Methodik und Auswertung visuell evozierter EEG-Potentiale bei Verdacht auf Multiple Sklerose.
J. Neurol. 213, 97-103 (1976 a)

LEHMANN, D., SKRANDIES, W.: Multichannel evoked potential fields show different properties of human upper and lower hemi-retina systems.
Exp. Brain Res. 35, 151-159 (1979)

LEHMANN, D., MELES, H.P., MIR, Z.: Scalp field maps of averaged EEG potentials evoked by checkerboard inversion.
Biomed. Tech. (Berlin) 21, 117-118 (1976 b)

LEHMANN, D., MELES, H.P., MIR, Z.: Average multichannel EEG potential fields evoked from upper and lower hemi-retina: latency differences.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 43, 725-731 (1977)

LOWITZSCH, K., KUHNT, U., SAKMANN, C., MAURER, K., HOPF, H.C., SCHOTT, D., THAETER, K.: Visual pattern evoked responses and blink reflexes in assessment of MS diagnosis.
J. Neurol. 213, 17-32 (1976)

LUMSDEN, C.E.: The neuropathology of multiple sclerosis.
In: P.J. Vinken, G.W. Bruyn (eds.): Handbook of clinical neurology. Vol. 9. North Holland, Amsterdam 1970, pp. 217-309

MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., COLLINS, D.W.K.: Visual and spinal evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis.
Brit. med. J. 2, 732 (1976 a)

MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., COLLINS, D.W.K.: Evoked potentials in the diagnosis of neurological disorders.
Proc. Aust. Assoc. Neurol. 13, 15-23 (1976 b)

MASTAGLIA, F.L., BLACK, J.L., CALA, L.A., COLLINS, D.W.K.: Evoked potentials, saccadic velocities and computerised tomography in the diagnosis of multiple sclerosis. Brit. med. J. 1, 1315-1317 (1977)

MATTHEWS, W.B., SMALL, D.G.: Serial recording of visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. J. neurol. Sci. 40, 11-21 (1979)

MATTHEWS, W.B., SMALL, D.G., SMALL, M., POUNTNEY, E.: Pattern reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 40, 1009-1014 (1977)

MC ALPINE, D., LUMSDEN, C.E., ACHESON, E.D.: Multiple sclerosis: a reappraisal. 2nd edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1972

MC DONALD, W.I.: Pathophysiology in multiple sclerosis. Brain 97, 179-196 (1974)

MC DONALD, W.I.: Pathophysiology of conduction in central nerve fibres. In: J.E. Desmedt (ed.): Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford 1977, pp. 427-437

MC INNES, A.: The visual evoked response to a red and white checkerboard pattern in patients with suspected multiple sclerosis. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 43, 286 (1977)

MC KAY, C.L., KINNEY, J.A.S.: Similarities between the cortical extracted pattern response with bipolar and monopolar recordings. Vision Res. 16, 1510-1512 (1976)

MC KAY, D.M., JEFFREYS, D.A.: Visually evoked potentials and visual perception in man.
In: R. Jung (ed.): Handbook of sensory physiology. Vol. VII/3 B, 1973, pp. 647-678

MICHAEL, W.F., HALLIDY, A.M.: Differences between the occipital distribution of upper and lower field pattern - evoked responses in man.
Brain Res. 32, 311-324 (1971)

MILNER, B.A., REGAN, D., HERON, J.R.: Differential diagnosis of multiple sclerosis by visual evoked potential revording.
Brain 97, 755-772 (1974)

NAMEROW, N.S., ENNS, N.: Visual evoked responses in patients with multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35, 829-833 (1972)

NEVEROV, V.P., BURES, J.: Electrophysiological correlates of optokinetic and reversed postoptokinetic nystagmus in the rabbit.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42, 536-542 (1977)

NILSSON, B.Y.: Visual evoked responses in multiple sclerosis: comparison of two methods for pattern reversal.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41, 499-504 (1978)

OSTERBERG, G.: Topography of the layer of rods and cones in the human retina.
Acta ophtal. (Suppl.) 6, 1-102 (1935)

PARRY-JONES, N.O., FENWICK, P.: Coloured pattern displacement and VEP amplitude.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 46, 49-57 (1979)

PASTRNAKOVA, I., PEREGRIN, J.: The intensity-dependent changes of the visual evoked responses in man to patterned and blank stimulation.
Pflügers Arch. 370, 195-199 (1977)

PRIBYL, W., MANDL, H., BARTL, G.: Über den Einfluß der Stimulationsfrequenz auf die visuell evozierten Potentiale bei Fernseh-Musterumkehrstimulation.
Biomed. Tech. (Berlin) 23 (Ergänzungsband), 149 (1978)

REGAN, D.: Evoked potentials. Chapman and Hall, London 1972 a

REGAN, D.: Evoked potentials in psychology, sensory physiology and clinical medicine.
Interscience, New York 1972 b

REGAN, D.: Fourier analysis of evoked potentials; some methods based on Fourier analysis.
In: J.E. Desmedt (ed.): Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford 1977, pp. 110-117

RICHEY, E.T., KOOI, K.A., TOURTELLOTTE, W.W.: Visually evoked responses in multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34, 275-280 (1971)

RUSHTON, D.: Use of the Pulfrich pendulum for detecting abnormal delay in the visual pathway in multiple sclerosis.
Brain 98, 283-296 (1975)

SHAGASS, C., AMADEO, M., ROEMER, R.A.: Spatial distribution of potentials evoked by half-field pattern-reversal and pattern-onset stimuli.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 41, 609-622 (1976)

SIEGFRIED, J.B.: The effects of checkerboard pattern check size on the VECP.
Bull. psychonom. Soc. 6, 306-308 (1975)

SMALL, D.G., MATTHEWS, W.B., SMALL, M.: The cervical somatosensory evoked potential (SEP) in the diagnosis of multiple sclerosis.
J. neurol. Sci. 35, 211-224 (1978)

SOKOL, S.: Visually evoked potentials: theory, techniques and clinical applications.
Surv. Ophtal. 21, 18-44 (1976)

SPEKREIJSE, H.: Maturation of contrast EP's and development of visual resolution.
Arch. ital. Biol. 116, 358-369 (1978)

SPEKREIJSE, H., ESTEVEZ, O., REITS, D.: Visual evoked potentials and the physiological analysis of visual process in man.
In: J.E. Desmedt (ed.): Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford 1977, pp. 16-89

STARR, A.: Sensory evoked potentials in clinical disorders of the nervous system.
Ann. Rev. Neurosci. 1, 103-127 (1978)

STRAUB, W., BAERWALD, C.: Über den Einfluß von Artefakten auf visuell evozierte Potentiale.
Klin. Mbl. Augenheilk. 170, 884-890 (1977)

TROJABORG, W., JORGENSEN, E.O.: Evoked cortical potentials in patients with "isoelectric" EEGs.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 35, 301-309 (1973)

WALSH, F.B., HOYT, W.F.: Clinical neuro-ophtalmology.
The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1969, pp. 611-612

WEINMANN, H., CREUTZFELDT, O., HEYDE, G.: Die Entwicklung der visuellen Reizantwort bei Kindern.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 207, 323-341 (1965)

WILDBERGER, H.: Retrobulbärneuritis und visuell evozierte Potentiale.
Klin. Mbl. Augenheilk. 168, 98-100 (1976)

WIST, E.R., HENNERICI, M., DICHGANS, J.: The Pulfrich spatial frequency phenomenon: a psychophysical method competitive to visual evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41, 1069-1077 (1978)

LEBENSLAUF

Am 21. September 1953 wurde ich, Harald Scheibler, als Sohn des Erich Scheibler und der Adelheid Scheibler (geb. Mai) in Gablonz/N. (CSSR) geboren.

1960	Aussiedlung in die BRD.
1960 - 1965	Besuch der Volksschule.
1965 - 1973	Besuch des Bernhard-Strigel-Gymnasiums in Memmingen.
1973 - 1974	Besuch des Staatl. Gymnasiums Kaufbeuren.
22.6.1974	Reifeprüfung (math.-naturw.) in Kaufbeuren.
1974 - 1977	Studium der Zahnmedizin mit zahnärztlicher Vorprüfung an der Universität Hamburg.
1977 - 1979	Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen.
19.12.1979	Zahnärztliche Prüfung in Tübingen.
28.12.1979	Bestallung als Zahnarzt.